



TITLE:

造精機能障害に関する実験的研究 第1編: 諸種薬物の精細管におよぼ す影響について

AUTHOR(S):

蛭多, 量令

CITATION:

蛭多, 量令. 造精機能障害に関する実験的研究 第1編: 諸種薬物の精細管
におよぼす影響について. 泌尿器科紀要 1966, 12(12): 1339-1356

ISSUE DATE:

1966-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113078>

RIGHT:

造精機能障害に関する実験的研究

第I編 諸種薬物の精細管におよぼす影響について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

講師 蛭 多 量 令

EXPERIMENTAL STUDIES ON DISTURBANCE
OF SPERMATOGENESIS

I EFFECTS OF VARIOUS DRUGS ON SEMINAL TUBULI

Kazuyoshi EBISUTA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

Disturbance of spermatogenetic function following administration of various chemical agents, mainly with anti-tumor drugs, was studied in albino rats by means of histological and histochemical observations. The drugs administered to animals were Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin, Merphyrin, Carzinophyllin, Toyomycin and Azaguanin as anti-tumor agents and urethane, colchicine and CdCl_2 as the other cytotoxic agents.

1) In all animals treated with these drugs, disturbances of spermatogenetic function with various degrees were recognized.

2) Among the animals given anti-tumor agents, moderate degree of tissue degenerations was produced with Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin and Azaguanin, but disturbance of spermatogenesis was found to be slight in animals given Merphyrin, Carzinophyllin and Toyomycin. In general, alkylating agents produced intenser effects. The appearance time of seminal tubular degeneration after administration was early with Endoxan, Mitomycin, Carzinophyllin and Toyomycin, while it was late with Nitromin, Tespamin, Merphyllin and Azaguanin. Among various stage of cells in seminal tubuli the relatively intenser degenerations were observed in the more immature spermatocytes following administration of the anti-tumor agents.

3) Degenerative changes of seminal tubuli occurred slowly with urethane but relatively early with colchicine. The degenerations seemed to extend to the central cell groups such as spermiocytes in animals given urethane or colchicine comparing to that treated with anti-tumor agents.

4) The most pronounce alteration of the testicle was observed in animals given CdCl_2 . Immediately after injection of the drug, all seminal tubuli showed marked fatty degeneration and coagulation necrosis with interstitial edema, inflammatory cellular infiltration and fibrosis.

I 緒 言

睪丸機能の解明に関しては古来種々の方面から検討が加えられて来たが、性周期を有する卵

巣とは異なり、現在なお未解決の点が極めて多く残されている。しかしながら内分泌学の発達とともに、造精機能についても近年多くの研究が発表されるようになり、その機能促進および

抑制の両面から追究されている。すなわち男性不妊を主とする男子性腺機能低下症に対しては性腺刺激ホルモン、ステロイドホルモンなどによる内分泌的療法が開拓されたが、その他の生化学的な代謝面からの造精機能賦活についても検討が加えられている。

一方においては造精機能を阻害する諸因子についても、造精機能障害症の病因および男子に対する避妊法の開発などの目的で少なからぬ努力がはらわれて来た。内分泌学的因子のみならず、放射線、温熱などの物理学的刺激や遺伝学的な要因に関する知見は最近特に増加を示している。諸種の化学物質による影響も検討され、代謝阻害物質、重金属塩などの作用が報告されている。さらに腫瘍に対する化学療法の開拓にともなって、Nitromin その他の抗腫瘍剤による造精機能障害の問題も取り上げられるようになった。

ここにおいて各種の抗腫瘍性薬物が、はたして如何なる程度で造精機能に影響をおよぼすか

について検討を加えた。すなわち Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin, Merphyrin, Carzinophyllin, Toyomycin, Azaguanin などの抗腫瘍剤を用いて実験的に造精機能障害を形成した。また併せて Urethan, Colchicin, CdCl₂ をも投与したので、これらの各々の作用について、組織学的ならびに組織化学的に検討を加えたところ、興味ある成績をえたので報告する。

II 実験材料および実験方法

1. 実験動物

体重 90~140g の Wistar 系雄性シロネズミを使用した。実験開始前より自由飲水のもとに固型飼料で飼育した。

動物は投与薬物の種類別に下記のように11群に分け、各群には各々10匹をあてた。また無所置対照群には5匹を使用した。

2. 使用薬物

抗腫瘍剤を主とする化学薬品を、次の要領で各群に投与した(第1表)。

第1表 各群に対する薬物投与法

群 区 分	動物数(匹)	体 重(g)	薬 物 投 与 法(kg 当り)
対 照 群	5	100~140	蒸溜水 20ml×1(腹腔内)
i) Nitromin 群	10	95~130	Nitromin 80mg×1(腹腔内)
ii) Endoxan 群	10	90~120	Endoxan 140mg×1(腹腔内)
iii) Tespamin 群	10	105~140	Tespamin 7.5mg×1(腹腔内)
iv) Mitomycin 群	10	110~130	Mitomycin 3.7mg×1(腹腔内)
v) Merphyrin 群	10	90~140	Merphyrin 8.7mg×1(腹腔内)
vi) Carzinophyllin 群	10	110~140	Carzinophyllin 500u×1(腹腔内)
vii) Toyomycin 群	10	100~140	Toyomycin 0.25mg×1(腹腔内)
viii) Azaguanin 群	10	120~140	Azaguanin 50mg×1(腹腔内)
ix) Urethan 群	10	105~120	Urethan 500mg×20(腹腔内)
x) Colchicin 群	10	120~140	Colchicin 0.05mg×5(腹腔内)
xi) CdCl ₂ 群	10	90~130	CdCl ₂ 20mg×1(皮下)

i) Nitromin 群：Nitromin (吉富製薬) を体重 1kg あたり 80mg を腹腔内に1回投与。

ii) Endoxan 群：Endoxan (塩野義製薬) を体重 1kg あたり 140mg を腹腔内に1回投与。

iii) Tespamin 群：Tespamin (住友化学) を体重 1kg あたり 7.5mg を腹腔内に1回投与。

iv) Mitomycin 群：Mitomycin (協和醗酵) を体重 1kg あたり 3.7mg を腹腔内に1回投与。

v) Merphyrin 群：Merphyrin (第一製薬) を体

重 1kg あたり 8.7mg を腹腔内に1回投与。

vi) Carzinophyllin 群：Carzinophyllin (協和醗酵) を体重 1kg あたり 500u を腹腔内に1回投与。

vii) Toyomycin 群：Toyomycin (武田薬工) を体重 1kg あたり 0.25mg を腹腔内に1回投与。

viii) Azaguanin 群：Azan (田辺製薬) を体重 1kg あたり 50mg を腹腔内に1回注射。

ix) Urethan 群：一般 Ethyl urethan (半井化学) を蒸溜水溶液とし、体重 1kg あたり 50mg を、毎日

1回、20日にわたって連続腹腔に分割注射した。

x) Colchicin 群：Colchicin U. S. P. (三光純薬)を蒸留水溶液として、体重 1kg あたり 0.05mg を5回にわたって、連続腹腔内分割投与を行なった。

xi) CdCl₂ 群：特級 Cadmium chloride (半井化学)を蒸留水溶液として、体重 1kg あたり 20mg を皮下に1回投与した。

なお以上の各薬物投与量の決定に際しては、抗腫瘍製剤については LD₅₀ 量および人体投与量を参考にし、CdCl₂ については Pařízek の報告に準じた。

3. 体重測定

薬物投与前、投与終了後2日、4日、7日、14日および28日目に、生存動物全例について体重を測定した。なお Urethan 群と Colchicin 群においては、最終投与日の値をもって前値とした。また対照群については蒸留水投与後より同一の規準で測定した。

4. 組織学的ならびに組織化学的検査法

各群とも注射終了後2日、4日、7日、14日および28日目に、それぞれ2匹あての実験動物を断頭により屠殺し、ただちに辜丸を摘出した。

摘出した辜丸組織はこれを3分して、それぞれ純アルコール固定、冷アセトン固定および10%中性ホルマリン固定をほどこした。

アルコール固定組織はパラフィン切片作製後 Hematoxylin-Eosin 染色、PAS 染色 (Lillie 法) および Pyronin-Methylgreen 染色を、アセトン固定組織もパラフィン切片として Alkaline phosphatase 染色 (高松法)を行なった。またホルマリン固定組織は氷結切片作成後 Sudan III 染色にて観察を行なった。

III 実験成績

1. 体重の変動

薬物投与終了後2日、4日、7日、14日および28日において体重を測定し、各群についてその算術平均を求めた。これを投与前の平均値と比較して、体重の増減の推移をみたのが第1図である。この際、体重 1kg あたり 20ml の蒸留水を腹腔内に1回投与したシロネズミ5匹の平均体重の変動を対照とした。

第1図によっても明らかなように、体重の増減に就いてはその傾向は次の3種に分類せられる。

i) 薬物投与によっても全く体重の減少を来さず、2日、4日、7日、14日値では対照群よりやや低いが増加の傾向を示し、28日目には、ほぼ対照群に近い増加を示すもの：Carzinophyllin 群、Urethan 群、Colchicin 群および CdCl₂ 群。

ii) 薬物投与終了後一時的に体重減少をみとめる

が、以後次第に回復して、やがては対照群に近づくもの：Nitromin 群、Endoxan 群、Tespamin 群、Mitomycin 群、Merphyrin 群および Azaguanin 群。

iii) 全実験期間を通じて体重の変動がほとんどみられないもの：Toyomycin 群。

体重の増加傾向より、これら各群における薬物投与の全身的影響を推定すると、i) はほとんど影響がなく、ii) は軽度に影響をおよぼしたと考えられ、iii) は全身的な作用が強かったものと思われる。

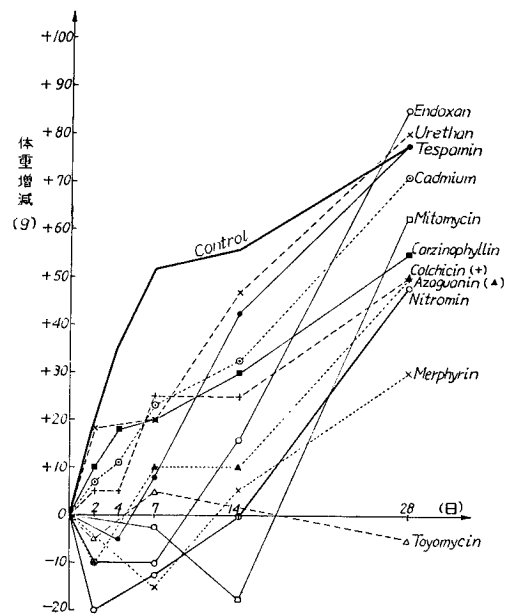
2. 組織学的ならびに組織化学的所見

i) Nitromin 群

Nitromin 投与後2日目および4日目においては、組織学的および組織化学的にはほとんど対照正常群との間に相違はみられない。造精細胞は各段階のものが明らかに証明されているが、部位によっては極く軽度に精細管が縮小し、管内の細胞数が若干減少を示すものもある(第2図) しながら7日目になると、精細管中央部の成熟した造精細胞核においては染色性が低下し、かつ原形質も境界が不鮮明となり、明らかな退行性変化をみとめる。かかる所見は14日目、28日目の例においてはさらに顕著となる(第3図) すなわちこの時期では、すべての精細管は基底膜に沿って一層の精祖細胞と Sertoli 細胞を残すのみとなる。

ii) Endoxan 群

Endoxan 投与による精細管の退行性変化は、他の薬物投与群と比較すると最も早期より出現する。すな



第1図 各群における体重の変動

わち投与後2日目において、すでに精細管径は軽度で萎小し、各段階における造精細胞は管腔内に脱落し、核の染色性の低下も証明される(第4図) ただ基底膜に沿った一層の精祖細胞はその数はやや減じてはいるが、比較的正常な形態に保たれている。この所見は一過性であって、7日目の組織像では修復機転がみとめられる。管腔内には剥離脱落した細胞を満たす精細管もなお多数存在するが、これらの精細管においても基底膜より新たな造精細胞の分裂により造精細胞数の増加がみられる(第5図) 14日目、28日目では脱落細胞はほとんど消失し、ほぼ正常精細管と同様の組織像を呈するにいたる。さらにこの時期においては一部の精細管では造精機能はやや亢進像を示し、いわゆる rebound phenomenon を思わせるものもある。

iii) Tespamin 群

Tespamin 投与後2日目の精細管は、組織学的ならびに組織化学的には正常とほとんど変る所はない。4日目では造精機能が全般的にやや低下状態を呈する。しかしながら精細管径はほぼ正常大であって、各段階における造精系細胞数がやや減じている程度である。このような所見は7日目、14日目および28日目にも多少増強された状態でみとめられる。しかし各層の細胞において染色性の低下や管腔内への剥離などの高度の所見はえられなかった(第6図)

iv) Mitomycin 群

Mitomycin 投与後2日目において、すでに精細管内造精細胞のうち、成熟細胞層の細胞数の減少がみられ、4日目ではこの所見がさらに顕著となる。またこの時期では精子細胞は未成熟のままで管腔内へ剥脱を示し、いわゆる造精機能停止の状態となる(第7図)。7日目以降では退行性変化はさらに進展し、すべての精細管腔は剥離脱落した精細胞で充満され、これらの細胞核の染色性も減退する。一部の精細管ではその径も萎小して基底膜の肥厚がみられ、腔内には巨細胞の出現も散見せられる(第8図)

v) Merphyrin 群

本群における精細管の変化は一般に軽微であって、特に2日目、4日目の早期にてはほとんど対照群の間に差異はみとめられない。しかし7日目以降においては精上皮細胞の染色性の低下、腔内への脱落剥離を伴う造精機能低下ないし停止状態がみられる(第9図) しかしその程度は軽度である。

vi) Carzinophyllin 群

Carzinophyllin 投与後2日目では、組織学的には何らの異常所見もえられなかった。4日目のものでは軽度の退行性変化が認められる。すなわち精細管にお

ける造精細胞層の配列が乱れ、完成された精子は少なく軽度の造精機能低下を呈する(第10図)。しかしこのような所見は7日目のものまでしかみられず、14日目以降では全例において全く正常の組織像に復している。

vii) Toyomycin 群

本群における精細管の組織学的変化は、全実験群の中では最も軽微であった。すなわち Toyomycin 投与後2日目では、造精機能は極めて軽度の低下を来している。しかし以後4日、7日、14日および28日目においては、正常の機能を保持しており、完全な精子形成が観察された(第11図)

viii) Azaguanin 群

Azaguanin 投与後2、4日目においては、組織学的には本質的な変化は精細管にはみられない。7日目になると造精機能は全般的に軽度の低下を示す。すなわち管腔内の細胞数は各段階に属するものすべてが減少し、かつその染色性も低下する(第12図) 14日目になると、これらの変化がさらに高度になる。と同時に、管腔内には剥脱細胞の集団がみとめられ、その中には多核巨細胞の出現するものも証明される(第13図) 28日目になると、上記14日目程度の変化に止まるものもあるが、さらに精細管径が萎小し、管腔内の細胞成分は一部基底膜に残るだけで、造精細胞のほとんどが脱落し、基底膜にも一部肥厚を呈するものもみられる(第14図)

ix) Urethan 群

Urethan 連続投与終了後2日目、4日目および7日目においては、精細管腔内の造精機能はほとんど侵されることはない。14日目にいたって精細管腔内の精上皮および精子数の減少がみられ、管径がやや萎小して基底膜の肥厚がみられる。また精細胞は管腔内に剥脱するものもあるが、部位によっては腔内が空胞状の退行所見を呈するものがあり、巨細胞の出現も証明される(第15図)

x) Colchicin 群

Colchicin 連続投与終了後2日目では、精細管内の精上皮細胞核の染色性がやや低下する部分もみられる。4日目の組織標本でも、部位によっては精上皮の退行性所見および造精機能低下の部分がみられるが、いずれも軽度である。また部位によってはほとんど正常に近い所見を呈する精細管や、管腔内に剥離細胞もみられる(第16図) しかしこれらの所見は7日目以降はすでに修復されていて、全く正常の造精機能を示している。

xi) CdCl₂ 群

CdCl₂ 投与群では他の実験群と比較して極めて高度な破壊的变化がみられた。

投与後 2 日目では精細管内精上皮細胞は一般に染色性が低下し、造精細胞の管腔内脱落がはじまる。しかしこの時期においては間質の性状はほとんど正常である。精細管基底膜ならびに血管内皮細胞には Alkaline phosphatase の局在性は陽性である (第17図)

4 日目になると精細管の退行性変化がさらに進展し、精上皮細胞は各段階におけるものともすべて壊死におちいる。間質は浮腫状を呈し、精細管径は萎小が証明される。血管内皮細胞における Alkaline phosphatase 活性は低下を示す(第18図) また Sudan III 染色標本によると、壊死におちいった管腔内には、大小不同の脂質顆粒が不平等に分布しているのがみられる (第19図) この時期において、すでに精細管は完全な凝固壊死に陥り、管内は破壊された核の名残りを僅かに止めるものもある (第20図) また間質における変化も高度で、浮腫のみならず、多数の炎症性浸潤細胞の出現もみとめられる。

7 日目になると精細管の壊死病巣はますます完成に近ずき、精細管径の縮小も著明となる。浮腫を伴った間質には、多核性白血球を主とする細胞浸潤が顕著となる (第21図)

また 4 日目には一時的にみられた間質における Alkaline phosphatase 活性の低下も、この時期においては再び著明な酵素活性を呈するようになる (第22図)

14 日目になると、一般に変化はさらに高度になる

が、内に巨態細胞の出現をみる精細管も存在する (第23図) Sudan III 染色では萎縮変性に陥った精細管内には、大小不同の脂質顆粒が充満している (第24図)

28 日目にいたっても、14 日目とほとんど同様の所見を呈しており、修復機転は全くみられない (第25図)。

3. 成績の総括

以上述べた各群における精細管変性の程度を比較検討するために、組織所見によって便宜上次のような区分を行なった。

a. 正常：全く異常をみとめないもの。

b. (+)：造精現象に軽度の低下ないしは停止がみられるが、精細管径には縮小がみられず、基底膜の肥厚がみられないもの。間質にも異常がみられず、この程度の変化で止まった場合には、将来には痕跡を残すことなく、正常の造精機能を営むことができると考えられるもの。

c. 中等度(++)：造精機能障害が(+)よりもさらに高度になったもの。各段階における精細胞核の染色性も低下して、細胞数が著明に減少して、管径の萎小もみられる。この状態では、たとえ退行性病変がこれ以上に進展せず、修復機転が完成されても、ある程度の器質的な障害を残すことが推定される程度のもの。

d. 高度(+++)：退行性変化が終極にいたったと思われるもの。すなわち全精細管は完全な壊死に陥り、もはや造精機能に関しては非可逆性となった段階のもの。

以上の区分によって、各群にて見られた所見を総括して通覧すると第 2 表の如くなる。

すなわち全く薬物投与によって影響のみられなかつ

第 2 表 各群における精細管変性の程度および体重変動

群 区 分	精 細 管 の 変 性 の 程 度					体 重 変 動
	2 日	4 日	7 日	14 日	28 日	
i) Nitromin 群			+	++	++	↘
ii) Endoxan 群	++	+	+			↘
iii) Tespamin 群		+	++	++	++	↘
iv) Mitomycin 群	+	++	++	+	+	↘
v) Merphyrin 群			+	+	+	↘
vi) Carzinophyllin 群		+	+			↗
vii) Toyomycin 群	+					→
viii) Azaguanin 群			+	++	++	↘
ix) Urethan 群				++	++	↗
x) Colchicin 群	+	++				↗
xi) CdCl ₂ 群	+	++	+++	+++	+++	↗

註：+：軽度，++：中等度，+++：高度

↗：体重漸増，→：体重不変，↘：体重一時下降，後に上昇。

た群は証明されなかった。

精細管の病変が(+)のみに止まったものは Merphyrin 群, Carzinophyllin 群および Toyomycin 群の3群であった。

中等度の変化(++)を呈したものは Nitromin 群, Endoxan 群, Tespamin 群, Mitomycin 群, Azaguanin 群, Urethan 群および Colchicin 群であった。しかもこれらの中には変化が比較的早期に現われるもの (Endoxan, Mitomycin および Colchicin の各群) と、比較的遅発性に出現する型 (Nitromin, Tespamin, Azaguanin および Urethan の各群) の2つの傾向がみとめられた。

高度の変化(+++)を呈したものは $CdCl_2$ 群のみであった。

次に投与された各種薬物の全身におよぼす影響を知るための一指標として、実験動物の体重の変動をとりあげると、次の3つの傾向がみられる。これについては前述のように、i) 対照群と同様な増加曲線を呈し、薬物投与によっても体重は全く減少することなく、経日的に増加して行くもの——全身の影響のないもの。ii) 薬剤投与後に一過性の体重減少をみとめたが、やがて正常に近い発育を示すもの——軽度の全身的影響があったもの。iii) 全実験期間を通じて、体重の増減がほとんど観察されないもの——全身的な影響が強いと思われるもの、に区分される。

ここで体重の変動と睪丸組織像の変化を対比させて考えてみる。体重漸増の i) であってかつ睪丸精細管に最も大きな打撃をあたえる(++)の薬物が、精細管破壊をみるのに最も適していると考えられる。この条件を満たすものは $CdCl_2$ 群のみであった。一方 Toyomycin 群では精細管に対する作用は微弱(+)であるにもかかわらず、体重は iii) で不変であるので、本剤は全身に対する影響が最も大きいものと考えられる。その他の9群はこの2者に介在するものと思う。

IV 考 按

睪丸機能の主なものは造精機能と内分泌機能の2者である。この内、精細管で行なわれる造精機能は、その分裂分化の過程は比較的迅速に進行する。しかしながら造精機能に関与する諸細胞は種々の刺激に対して鋭敏に反応することが知られている。特にX線照射、不良栄養、ビタミン欠乏、温熱、諸種ホルモン、化学物質などによる影響に関して多くの報告がみられる。

X線照射による実験的造精機能障害は1903年

Albers-Schoenberg¹⁾ によって記載されたのがはじめである。彼は雄性家兎およびモルモットにX線を連日照射したところ、動物は無精子症となって授精能力を失ったと述べている。次いで1948年に Bergonié et Tribondeau⁹⁾ はシロネズミ睪丸にX線を照射すると、まず細胞分裂干渉がおこり、次いで精祖細胞、精母細胞、精娘細胞の順に変性が進み、最後に精子が消失するのを確認し、放射線感受性は細胞分化の程度と反比例すると唱えた。Hu (1941) は家兎睪丸に 126r を3日間隔で6回照射したところ、初回照射30日後には精細管には著明な退行性変化をおこしたにもかかわらず、性交能力を保っていたと述べている。同様の研究は Heller³⁴⁾, Bloom⁹⁾, Wattenwyl¹⁰⁰⁾, 山本¹⁰²⁾ らによってなされており、精細管内の細胞の感受性については Friedman, Sargent & Drutz^{23,24)} によって Bergonié らと同じく若い細胞ほど影響が高度であることが追試されている。

栄養障害に関しては Paul⁷³⁾ (1906), Hewer³⁶⁾ (1914), Hatai⁸¹⁾ (1955), Siperstein⁹⁴⁾ (1921) らが、またビタミン欠乏については Funk & Douglas²⁶⁾ (1914), Mc-Carrison⁵⁶⁾ (1919, 1920), Allen⁸⁾ (1919), Dutcher & Wilkins¹⁷⁾ (1921), Myerstein⁶³⁾ (1922), Eckstine¹⁸⁾ (1923), Alwin and Pappenheimer⁴⁾ (1944) らの報告が、また蛋白質欠乏に関しては Reynold & Macomber⁸²⁾ (1921), 飢餓による造精機能の変化については林³²⁾ (1923) らの実験がある。また Mason⁵⁵⁾ (1925) は人工制限飼料にて精細管の変性をみとめているが、最近における不均衡な食餌による造精機能停止形成実験は興味あるものである。たとえば Carroll & Noble^{12, 13, 67)} (1957, 1961) はラットを10%またはそれ以上の erucic acid を添加した飼料で飼育すると、造精機能は低下し、数ヵ月後には不妊になると述べた。この変化は不可欠脂肪酸欠乏食投与ラットにおける所見と酷似しているので、erucic acid が不可欠脂肪酸代謝を阻害しているものと考えられる。も一つの食餌性因子として注目されるようになったのは、豆の一種である *Pisum sativum* に含有されている不妊因子

である。Sanyal⁸⁹⁾ (1958) はこれは m-xylohydroquinone によると述べているが、Kar et al.⁴⁷⁾ (1963) はラットに m-xylohydroquinone を長期間投与しても見るべき変化はなかったと反論している。また広川³⁷⁾ (1964) はメチオニンの生物学的拮抗物質であるエチオニン投与により、精細管の変性をおこさせている。また Hughes, Bennett & Calvin^{88, 39)} (1959, 1960) は飲料水に30%の D₂O を加えると、雄マウスに不妊をおこすことが出来たとの報告もみられる。

造精機能と睾丸温度との関係については、Piana⁷⁷⁾ (1891), 福井²⁵⁾ (1923), Moore^{58, 60)} (1924), Glover²⁷⁾ (1963) らが、人為的高温環境におかれた睾丸では精細管の退行変性を証明している。また Moore et al.⁶²⁾ (1923), Harrison³⁰⁾ (1948), Steinberger et al.⁹⁵⁾ (1959), Dick¹⁶⁾ (1937), Badennoch⁷⁾ (1945), 北山⁴⁹⁾ (1965) らがモルモット、ラット、犬、人類などでは、睾丸温度が腹腔温度より著明に低いことを記載している。酒徳ら⁸⁷⁾ (1957) は人為的腹腔睾丸における精細管の退行性変化は、高温環境における酵素活性の変動によるものと推測している。

脳下垂体摘除動物では造精機能が著明に障害されることから、性腺刺激ホルモンが本機能に重要な意義を有することは論を俟たない。Laqueur⁵²⁾ (1933), Moore & Price⁶¹⁾ (1932) らは女性ホルモン投与によって睾丸は萎小し、特に精細管に著しい変性を招来すると述べた。Korenchevsky et al.⁵⁰⁾ (1933), Bottemyl et al.¹¹⁾ (1938) らは男性ホルモンの投与によっても同様の変化をみとめている。しかし男性ホルモンによる影響は、その使用量、使用方法によっても異なるわけで、一過性の造精機能障害をおこした後、Rebound phenomenon を期待して治療に利用されること⁸⁶⁾もある。その他のホルモンとしては Simpson⁹³⁾ (1942) は Pitressin により、Selye⁹¹⁾ (1941) は DOCA で、Antopol⁵⁾ (1950) は Cortison 投与によって睾丸の萎縮をみとめている。しかし Ingel⁴⁰⁾ (1950), Winter¹⁰¹⁾ (1950), 木島⁴⁸⁾ (1954) らはこれを

否定している。Boeminghaus¹⁰⁾ (1958) は Cortison 投与による造精障害は、下垂体ホルモン分泌の抑制に由来しているとしている。また興味深いものとしては Pincus^{78, 79)} (1956, 1958) らによるステロイドの経口投与による造精機能抑制のころみである。彼によると、norethynodrel および類似の norsteroid は下垂体の性腺刺激ホルモン分泌を阻害すると述べている。Heller, Laidlaw, Harvey, & Nelson³⁵⁾ (1958), Apostolakis⁶⁾ (1961) は norethynodrel 投与によって精子濃度が減少し、投与中止後 Rebound phenomenon があらわれたと記載している。

その他の諸種の薬物による作用についての報告も比較的多数みられるが、これらのものを分類すると、抗生物質、抗腫瘍物質、麻酔剤などの臨床的に頻用される薬剤、避妊ないしは不妊形成を目的として検討を加えられている薬物および重金属塩類とはぼ3分される。

サルファ剤については Greulich²⁹⁾ (1939), Hecke¹³³⁾ (1939), Osenkop⁶⁹⁾ (1947), Saltner⁸⁸⁾ (1940) らが Sulfadiazin などの投与によって、造精機能は全く障害をうけなかったとのべ、Kajigama⁴⁶⁾ も Prontosil にて同様の成績を報告している。しかしながら Jaubert et al.⁴⁵⁾ (1938), Pautrier et al.⁷⁶⁾ (1938) は長期にわたるサルファ剤投与では一過性の造精機能低下がみられると述べている。

Nitrofurantoin 誘導体の中には優秀な抗菌力を有するものがあり、抗菌性物質として臨床的にも広く利用されている。Prior & Ferguson⁸¹⁾ (1950) はラットに Furadoxyl を投与した所、睾丸組織に退行性変化があらわれる事実を記載した。また Nelson & Steinberger⁶⁶⁾ (1952) はラット睾丸において第一次精母細胞の段階において、一過性の造精機能停止をおこすことを報告している。人体に対して Carroll & Brennan¹²⁾ (1954) および Waisbren & Crowley⁹⁹⁾ (1955) は Furadantin を投与して睾丸生検像には異常がみられなかったと報じている。しかし Nelson & Bunge⁶⁵⁾ (1957) は健康男子について Furadantin 投与後睾丸生検およ

び精液検査を行ない、軽度の精子形成機能の低下を記載している。このような Nitrofurantoin の精子形成阻害作用機転は、Paul ら^{74,75)} (1953, 1954) の *in vitro* における実験から、睾丸精細胞の carbohydrate metabolism と oxygen consumption を阻害するためと説明され、従って葡萄糖の利用が減じ生殖細胞におけるクエン酸の形成が阻害されるによるとしている。また Featherstone et al.²⁰⁾ (1955) は *in vitro* でケトン酸を中心とする代謝系に障害をおよぼすためだとしている。

またアメーバー症の治療に使用されている N-substituted diamine 系の化学療法剤によって造精機能障害があらわれることが記載されている。Coulston et al.¹⁴⁾ (1960), Potts et al.⁸⁰⁾ (1962) はラット、犬、猿、人に経口投与した成績についてのべ、特に N, N'-bis (dichloroacetyl)-N, N'-diethyl-1, 4-xylylene-diamine がその作用が顕著であるとしている。

抗生物質としては Molnár & Zador (1948) は Penicillin を、Schuermann & Doepfmer⁹⁰⁾ (1960) は Tetracyclin および Griseofulvin を投与しても造精機能には異常がみられなかったと記載している。

腫瘍に対する化学療法の研究が、特に近年において急速に開発せられ、化学療法剤も極めて多数のものが臨床的にも応用せられるようになった。これら諸種薬剤の tumorostatic および tumorocidal な作用については多数の研究があるが、それらの副作用についても各方面よりの検討の必要性に迫られている。特に細胞の分裂分化が比較的速やかに行なわれている造精機能に対する影響については興味深いものと考えられる²¹⁾。

Atophanyl については Merkel & Falcao⁵⁷⁾ (1958) が実験的に短期間投与によっても精細管の変化を来すと述べている。

Nitrogen mustard による精細管障害の報告は Landing⁵¹⁾ (1949) にはじまる。彼によると単回注射では一般に障害をうけることは少ないが、頻回注射によって均等に破壊され、精細胞は変性におちいると述べ、さらにこの障害の

程度を数量的に表現する方法を試みている。Nitrogen mustard による精細管の所見として、Eschenbrenner (1950)¹⁹⁾ は精上皮の高度の破壊がみられるにもかかわらず、精子の成熟を認める点を強調している。中村⁶⁴⁾ (1954) は犬を使用して Nitromin の睾丸障害について検討を加えているが、30日間の2日連続1日間隔の注射では、注射終了までは精子数が減少をつづけ、注射終了後1カ月目より回復がみられるという。伊藤⁴¹⁾ (1959) はマウスに対して Nitromin を投与し、注射後6日目より変性が見られ、特に巨態細胞の出現が多かったと記載している。山本¹⁰²⁾ (1961) は一部の精細管および間質に軽度の漿液性の浸出があり、その部では造精機能の軽度の低下をみている。Friedman & Drutz²⁴⁾ (1961) によれば、放射線照射や Nitrogen mustard の投与は、糸状分裂後の細胞の分化を阻害するのではなくて、その前段階の細胞分裂を阻止するものといわれている。しかしながら著者の実験成績においては、成熟精子や精娘細胞も比較的早期に消失するのをみとめており、精母細胞よりも分化した精細胞についても、何らかの影響をおよぼすものと思惟された。これは実験動物の相違、投与量および投与方法などによってもある程度影響される可能性も考えられ、また著者の実験群でみられた、投与後における体重の一過性減少もあるいは関連性を有しているかも知れないので、今後なお検討の余地が残されていると思われる。

Endoxan は cyclophosphamide と呼ばれ 1-bis (2-chloroethyl)-amino-1-oxo-2-aza-5-oxaphosphoridin の化学式をもつ抗腫瘍剤であるが、本剤の精細管に対する影響に関する研究に乏しい。著者の成績によると一回投与直後の比較的早期に精上皮の変性脱落がみとめられている。しかしながらこの所見は一過性であって、1週間前後より、残された精上皮からの細胞新生がみられ、2～3週間後には殆ど痕跡を残さぬようになる。

Tespamin は triethylen phosphoramidate の硫黄化合物で、N-N'-N''-triethylen-thiophosphoramidate の化学名の多価 alkyl 化合物で、

有糸分裂数を抑制し、核濃縮、核崩壊を増加させる細胞毒である。著者の実験では、投与後 4 日目以降において造精機能が阻害されている。精細胞は各段階におけるものが、一般に細胞数も減じている。しかしながら、精母細胞における退行性病変が特に目立つようである。

以上の Nitromin, Tespamin など同系の alkyl 化合物は、経口的な精子形成阻害剤としても、最近多くの検討が試みられるようになって来た。すなわち Steinberger, Nelson, Boccabella & Dixon⁹⁶⁾ (1959), Jackson et al.^{42, 43, 44)} (1959, 1960, 1961) が Nitrogen mustard, ethyleimine および sulphonoxoalkane について考察を加えている。ethyleneimine 誘導体中で最もよく知られているのは 2, 4, 6, triethyleimineotriazine (triethylene melamine, T. E. M., Tretamine) である。本物質は高度の毒性を有するが、その不妊効果が強いのみならず、その作用が 2 相性である点が注目されている。sulphonoxoalkane の中では $\text{CH}_3\text{-OSO}_2\cdot\text{CH}_3$ および methylethanesulphonate $\text{CH}_3\cdot\text{OSO}_2\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ は精娘細胞および精子に作用して早期に不妊をおこす。しかし isopropylethane-sulphonate $\text{CH}_3\cdot\text{CHCH}_3\cdot\text{OSO}_2\cdot\text{C}_2\text{O}_5$ は精祖細胞に一次的に作用するといわれる。alkane sulphononic ester 誘導体の中で最も詳しく研究されているのが 1, 4-dimethane-sulphonoxoalkane (busulphan, Myleran) である。本剤は白血病治療薬として開発されたが、雌雄ともにラットの性細胞を破壊することが知られた。Craig, Fox & Jackson¹⁵⁾ (1961) によると、睪丸の変化は投与後 10 週よりはじまり、放射線障害と同様の所見を呈するという。これらの諸物質の作用機序の詳細はなお不明である。しかしながら上述の Tretamine や Myleran は in vivo および in vitro において cystine 含有化合物と容易に反応することが知られている。Roberts & Warwick^{83, 84)} (1958, 1962) によると cystine を含む glutathione, さらに造精機能に関係の深い蛋白質にこれらの薬剤が親和性を有するため機能障害があらわれるといわれている。

Mitomycin は Streptomyces caespitosus よ

り分離された抗生物質であって、その結晶型の Mitomycin C は抗腫瘍剤として内外で利用せられている。伊藤⁴¹⁾ (1959) はマウスに Mitomycin C を投与した所、投与後 6 日目の最高変化所見においても精子は変性し難く、恢復過程が明らかに遷延性であったと述べている。また山本¹⁰²⁾ (1961) は Mitomycin 投与によって睪丸に肉眼的出血所見をみ、再生像もみられるが壊死物が残ることもあったと記載している。著者のラットにおける実験では、投与直後より精細管内の成熟細胞数の減少がみられ、精子細胞は未成熟のままで管腔内に剥脱して造精機能停止の所見を呈した。しかし、この所見は、著者の一回投与ではやがて修復されるにいたった。

Carzinophyllin は Streptomyces sahachiroi の産生する抗腫瘍性抗生物質であって、酸性ポリペプチド様白色物質である。伊藤⁴¹⁾ (1959) は Carzinophyllin をマウスに大量投与しても変化は最高変化に到達することはなく、なおかつ恢復過程が遷延する点を特徴としている。今回の著者の成績においても精細管の退行性変化はごく軽度であるので、本薬物は造精機能におよぼす影響は少ないものと考えられる。

Toyomycin は放線状菌の一種 Streptomyces griseus No. 7 株の培養物中よりえられた抗癌性物質である。本物質の中で最も強力な作用を示す成分を Chromomycin A₃ とよび、臨床的に本物質が Toyomycin の主薬となっている。前述の実験成績では Toyomycin の投与によっては、ラット睪丸精細管にはほとんど変化がみられなかった。本群の実験動物は観察期間中に体重の増加が全くみられなかったので、本剤は全身におよぼす影響が比較的強いものと思われる。

Azaguanin は代謝拮抗物質として悪性腫瘍の治療に応用されている。伊藤⁴¹⁾ (1959) はこれをマウスに投与して造精機能に対する影響をみた所、異常分裂像が多数出現し、間質においても各時期について変性像がみられたとしている。著者の実験では投与後 7 日目からは退行性変化があらわれ、以後破壊像が増強する。28 日目になると管径の萎小もあらわれるようにな

り、Azaguanin は精細管に親和性が強いものと考えられる。

Lüers⁵³⁾ (1955) によると Urethan は強力な mutagen であると述べており、Friedman & Drutz²⁴⁾ (1961) は Urethan 投与では精上皮には比較的軽度の破壊しかみられないにもかかわらず、精子への分化が阻害されているという。著者の実験では、精細管における変性は比較的僅少であったが、管腔内に空腔変性が見られたのは、この観点を裏付けているものと思われる。

Rosen-Runge⁸⁵⁾ (1951) はラットに 1kg あたり 1.4mg 以上の Colchicin を投与すると、精祖細胞の有糸分裂は metaphase で停止するが、精母細胞にはこのような影響はみられないと述べている。Shaver⁹²⁾ (1953), Oakberg⁶⁸⁾ (1955) らは Colchicin では精上皮には比較的变化は軽度なのに比べて精子への分化が極めて障害されている点を力説している。すなわち Rosen-Runge も示したごとく、精上皮の開離、脱落により精子が腔内にみられるが、Nitrogen mustard に比べて相違があるとしている。Friedman & Drutz²⁴⁾ (1961) によれば精子の分化は細胞分裂と同様に阻害されると考えており、しかもその程度は精上皮には軽度であると述べている。著者の成績は Colchicin 投与による変性像は極めて軽度であったため、いずれの要素に破壊像がより高度であったかの判定は困難であった。

Pařízek^{70,71,72)} (1956, 1957, 1960) は少量の Cd 塩をラットの皮下、腹腔内および睪丸内に注射すると、睪丸は萎縮におちいり、組織学的にも高度の破壊を示すことを記載した。本実験は Allanson & Deanesly²⁾ (1962) により追試確認され、睪丸機能研究の新分野が開かれるにいった。著者の実験では CdCl₂ を皮下に投与した所、投与2日目から精細管に極めて高度の変性壊死像を示した。このような変化は Pařízek によると CdCl₂ の作用は Zn によって拮抗的に予防されるので、精細管上皮の酵素系と関連があると推定している。かかる Cd の作用は誠に興味深いものであるので、次編において検討を加える予定である。

V 結 語

諸種化学薬品投与による造精機能の障害を組織学的および組織化学的に観察した。使用した薬品は抗腫瘍性物質としては Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin, Merphyrin, Carzinophyllin, Toyomycin および Azaguanin, その他の細胞毒としては Urethan, Colchicin および CdCl₂ である。これらを Wistar 系シロネズミに投与した所、次のような成績がえられた。

1) 各種薬剤投与を行なった全群において、軽重の差はあるが、いずれも造精機能障害がみとめられた。

2) 抗腫瘍性物質投与群のなかで、Nitromin, Endoxan, Tespamin, Mitomycin, Azaguanin は中等度の組織変性を惹起させることが出来たが、Merphyrin, Carzinophyllin および Toyomycin 投与による造精機能障害は軽微であった。一般に Alkyl 化合物においては強い影響がみられた。

精細管に変性の現われる時期についてみると、Endoxan, Mitomycin, Carzinophyllin, Toyomycin は投与後早期に造精機能障害があらわれるが、Nitromin, Tespamin, Merphyrin, Azaguanin 投与では遅発性に変化をみとめた。

これらの抗腫瘍剤投与では、精細管内各段階における細胞のうち、比較的幼弱な精母細胞を中心とした変性像が比較的強かった。

3) Urethan 投与による精細管の退行性変性は遅発性に、また Colchicin によるものは比較的早期にみられた。また抗腫瘍剤投与のものに比べて、精子細胞などの中心性の細胞の変化も強いようであった。

4) CdCl₂ 投与によって得られた睪丸の変化は最も顕著であった。すなわち注射直後より、全精細管に高度の脂肪変性、凝固壊死を来し、間質にも浮腫、炎症性細胞浸潤、線維化がみとめられた。

5) 以上著者の実験成績と関連させて、諸種薬剤の副作用としての造精機能障害、ならびに男子に対する避妊薬剤の開発という観点から文献的考察を併せ行なった。

(本論文の要旨は昭和38年神戸市において行なわれた第14回日本泌尿器科学会 中部連合 地方会で口演した。)

(御懇切な御指導, 御校閲を賜った恩師稲田 務教授に深甚の謝意を表すとともに, 御指導, 御鞭撻をいただいた酒徳治三郎助教授, ならびに御協力下さった教員各位に感謝する。)

文 献

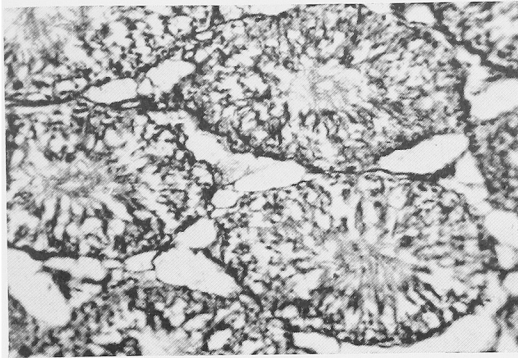
- 1) Albers-Schönberg, H. A.: Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf der Organismus. Münch. med. Wschr., **50** : 1859, 1903.
- 2) Allanson, M. and Deanesly, R.: Observation on cadmium damage and repair in rat testes and the effects on the pituitary gonadotrophins. J. Endocrinol., **24** : 453, 1962.
- 3) Allen, E.: Studies on cells division in the albino rat spermatogenesis. J. Morph., **31** : 133, 1918.
- 4) Alwin, M. and Pappenheimer, M. D.: Am. J. Path., **20** : 239, 1944.
- 5) Antopol, W.: Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **73** : 262, 1950.
- 6) Apostolakis, M.: Acta Endocrinol., **37** : 75, 1961.
- 7) Badennoch, A. W.: Descent of the testis in relation to temperature. Brit. M. J., **2** : 601, 1945.
- 8) Bergonié, J. et Tribondeau, L.: Compt. rend. Soc. Biol., **57** : 400, 1948.
- 9) Bloom, W.: Histopathology of irradiation from external and internal sources. McGraw-Hill. Co., 1948.
- 10) Boeminghaus, H. und Klosterhalfen, H.: Zur Fertilität des Mannes. Zschr. Urol., **51** : 249, 1958.
- 11) Bottomley, A. C. and Folloey, S. J.: Effect of high doses of androgenic substances on weights of testes, accessory reproductive organs and endocrine glands of young male guinea pigs. J. Physiol., **94** : 26, 1938.
- 12) Carroll, G. and Brennan, R. V.: Furadantin. J. Urol., **71** : 650, 1954.
- 13) Carroll, K. K. and Noble, R. L.: Canad. J. Biochem. Physiol., **35** : 1093, 1957.
- 14) Coulston, F., Beyler, A. L. and Drobeck, H. P.: Toxicology and Applied Pharmacology, **2** : 715, 1960.
- 15) Craig, A. W., Fox, B. W. and Jackson, H.: J. Reprod. Fertil., **2** : 466, 1961.
- 16) Dick, W.: Hodenatrophie bei Störungen des skrotalen Wärmehaushaltes. Beiträge zur klin. Chir., **165** : 299, 1937.
- 17) Dutcher, R. A. & Wilkins, S. D.: J. Physiol., **57** : 437, 1921.
- 18) Eckstein, A.: Pflüger's Archiv., **201** : 16, 1923.
- 19) Eschenbrenner, A. B. and Miller, E.: Effect of roentgen rays on the testis: Quantitative histological analysis following whole body exposure of mice. A. M. A. Arch. Path., **50** : 736, 1950.
- 20) Featherstone, R. M., Nelson, W. O., Welden, F., Marberger, E., Boccabella, A. and Boccabella, R.: Pyruvate oxydation in testicular tissues during furadroxyl-induced spermatogenic arrest. Endocrinology, **56** : 727, 1955.
- 21) Fogg, L. C. and Cowing, R. F.: The changes in cell morphology and histochemistry of the testis following irradiation and their relation to other induced testicular changes. Cancer Res., **11** : 23, 1951.
- 22) Fox, B. W., Jackson, H., Craig, A. W. and Glover, T. D.: J. Reprod. Fertil., **5** : 13, 1963.
- 23) Friedman, N. B., Sargent, J. A. and Drutz, E.: Certain effects of irradiation and chemotherapy on cellular division and differentiation. Cancer Res., **15** : 479, 1955.
- 24) Friedman, N. B. and Drutz, E. D.: Certain effects of irradiation, Nitrogen mustard, Urethane and Colchicine on the testis. J. Urol., **85** : 609, 1961.
- 25) 福井信立：熱線の睾丸におよぼす作用（熱線丸）とこれが組織学的衛生学および内分泌

- 学的研究, 日新医学, **12** : 1801, 2033, 1923.
- 26) Funk, C. and Douglas, M. : J. Physiol., **47** : 475, 1914.
- 27) Glover, T. D. and Young, D. H. : Temperature and the production of spermatozoa. Fertil & Steril., **14** : 441, 1963.
- 28) Goldberg, G. M., Pfau, A. and Unger, H. : Testicular lesions following ingestion of DL-ethionine studied by a quantitative cytologic method. Am. J. Path., **35** : 383, 1959.
- 29) Greulich, G. : Sulfonamide und Spermiogenese. Arch. Derm. Syph., **179** : 151, 1939.
- 30) Harrison, R. G. and Weiner, J. S. : Abdominotesticular temperature gradients. J. Physiol., **107** : 48, 1948.
- 31) Hatai, S. : Anat. Rec., **9** : 1, 1915.
- 32) 林良材：部分的栄養障碍に因子内分泌臓器の変化について, 京都医会誌, **21** : 799, 1924.
- 33) Heckel, N. J. and Hori, C. G. : The effect of sulphanilamide upon spermatogenesis in man. Am. J. Med. Sci., **198** : 347, 1939.
- 34) Heller, C. G. : Histopathology of irradiation from external and internal sources. Mc-Grow Hill Co., 1948.
- 35) Heller, C. G., Laidlaw, W. M., Harvey, H. T. and Nelson, W. O. : Effects of progestational compounds on the reproductive processes of the human male. Ann. New York Acad. Sci., **71** : 649, 1958.
- 36) Hewer, E. E. : J. Physiol., **47** : 479, 1914.
- 37) 広川栄助・エチオニン投与時の白鼠精細管の組織学的並びに組織化学的研究, 泌尿紀要, **10** : 659, 1964.
- 38) Hughes, A. M., Bennett, E. L. and Calvin, M. : Proc. Nat. Acad. Sci., **45** : 581, 1959.
- 39) Hughes, A. M., Bennett, E. L. and Calvin, M. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **84** : 763, 1960.
- 40) Ingle, D. J. : The biologic properties of cortisone : a review. J. Clin. Endocrinol., **10** : 1312, 1950.
- 41) 伊藤尚一：各種抗腫瘍性物質のマウス精巢に対する影響, 日不妊会誌, **4** : 183, 1959.
- 42) Jackson, H. : Pharmaceut. J., **20**, 1960.
- 43) Jackson, H., Fox, B. W. and Craig, A. W. : Brit. J. Pharmacol., **14** : 149, 1959.
- 44) Jackson, H., Fox, B. W. and Craig, A. W. : J. Reprod. Fertil., **2** : 447, 1961.
- 45) Jaubert, A. and Motz, Ch. : Action inhibitrice de certains dérivés sulfoconjugués des amines aromatiques sur la spermatogenèse de l'homme. Presse méd., **46** : 237, 1938.
- 46) Kajigama, T. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Prontosils auf die Spermatozoen. Mitt. Med. Akad. Kioto, **28** : 95, 1940.
- 47) Kar, A. B., Bose, A. R. and Das, R. P. : J. Reprod. Fertil., **5** : 77, 1963.
- 48) 木島一英：睾丸脂質の組織化学的研究, 日内分泌会誌, **30** : 665, 1954.
- 49) 北山太一：ヒト睾丸温度の研究, 泌尿紀要, **11** : 435, 1965.
- 50) Korenchevsky, V., Dennison, M. and Kohn-Speyer, A. : Biochem. J., **27** : 1506, 1933.
- 51) Landing, B. H. : Cancer, **2** : 1075, 1949.
- 52) Laquer, E. : Jahresber, Physiol. u. exper. Pharmakol., **12** : 154, 1933.
- 53) Lüers, H. : Genetische Spätschäden nach Behandlung mit cytostatischen Stoffen. cited by Schuermann u. Doepfmer.
- 54) Mann, T. : Biochemistry of Semen and the Male Reproductive Tract. Methuen, 1964.
- 55) Mason, K. E. : Proc. Nat. Acad. Sci., **11** : 377, 1925.
- 56) Mc-Carrison, R. : Ind. J. Med. Rec., **6** : 275, 1919.
- 57) Merkel, H. and Falkao, J. : Hodenschädigung durch Atophanyl beim Versuchtier. Frankfurt Z. Path., **66** : 68, 1958.
- 58) Moore, C. R. : Testicular reactions in experimental cryptorchidism. Am. J. Anat., **34** : 269, 1924.
- 59) Moore, C. R. : Experimental studies on the male reproductive system. J. Urol., **65** : 479, 1951.

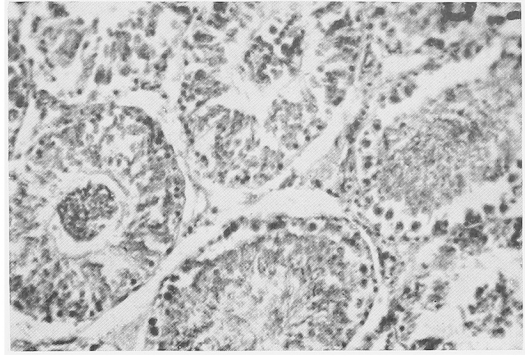
- 60) Moore, C. R. : The behavior of the germinal epithelium in testis grafts and in experimental cryptorchid testes. *Science*, **59** : 41, 1924.
- 61) Moore, C. R. and Price, D. : Gonad hormone function and the reciprocal influence between gonads and hypophysis. *Amer. J. Anat.*, **50** : 13, 1932.
- 62) Moore, C. R. and Quick, W. J. : The scrotum as the temperature regulator for the testis. *Am. J. Physiol.*, **68** : 70, 1923.
- 63) Myerstein, A. : *Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, **239** : 350, 1922.
- 64) 中村晃一：精子形成に対する Nitromin の作用について，外科領域，**2** : 272, 329, 1954.
- 65) Nelson, W. O. and Bunge, R. G. : The effect of therapeutic dosages of nitrofurantoin upon spermatogenesis in man. *J. Urol.*, **77** : 275, 1957.
- 66) Nelson, W. O. and Steinberger, W. : The effect of furadoxyl upon the testis of the rat. *Anat. Rec.*, **112** : 367, 1952.
- 67) Noble, R. L. and Carroll, K. K. : *Rec. Progr. Horm. Res.*, **17** : 97, 1961.
- 68) Oakberg, E. F. : Sensitivity and time of degeneration of spermatogenic cells irradiated in various stages of maturation in the mouse. *Rad. Res.*, **2** : 369, 1955.
- 69) Osenkop, R. S. and MacLeod, J. : Sulfadiazine, its effect on spermatogenesis and its excretion in the ejaculate. *J. Urol.*, **58** : 8, 1947.
- 70) Pařízek, J. and Záhoř, Z. : Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature*, **177** : 1036, 1956.
- 71) Pařízek, J. : The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocrinol.*, **15** : 56, 1957.
- 72) Pařízek, J. : Sterilization of the male by cadmium salts. *J. Reprod. Fertil.*, **1** : 294, 1960.
- 73) Paul, C. B. : *J. Physiol.*, **34** : 14, 1906.
- 74) Paul, H. E., Paul, M. F., Kopko, F., Bender, R. C. and Everett, G. : Carbohydrate metabolism studies on the testis of rats fed certain nitrofurans. *Endocrinology*, **53** : 585, 1953.
- 75) Paul, M. F., Paul, H. E., Kopko, F., Bryson, M. J. and Harrington, C. : Inhibition by furacin of citrate formation in testis preparations. *J. Biol. Chem.*, **206** : 491, 1954.
- 76) Pautrier, L. M., Woringier, F., Boy, J. and Laugier, P. : A propos de l'action des prodcits organosufres sur la spermatogénèse. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syphy.*, **45** : 953, 1938.
- 77) Piana, G. P. : *La Clinica Veterinaria*, 1891, cited by Schuermann and Doepfmer.
- 78) Pincus, G. : *Proc. Soc. Study of Fertil.*, **10** : 3, 1958.
- 79) Pincus, G., Chang, M. C., Zarrow, M. X., Hafez, E. S. and Merrill, A. : *Endocrinology*, **59** : 695, 1956.
- 80) Potts, G. O., Burnham, D. F. and Beyler, A. L. : *Fed. Proc.*, **21** : 436, 1962.
- 81) Prior, J. T. and Ferguson, J. H. : Cytotoxic effect of a nitrofurantoin on the rat testis. *Cancer*, **3** : 1062, 1950.
- 82) Reynolds, E. and Macomber, D. : Defective diet as a cause of sterility. *J. A. M. A.*, **77** : 169, 1921.
- 83) Roberts, J. J. and Warwick, G. P. : *Biochem. Pharmacol.*, **1** : 60, 1958.
- 84) Roberts, J. J. and Warwick, G. P. : *Biochem. J.*, **84** : 119, 1962.
- 85) Rosen-Runge, E. C. : Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rat : II. The duration of spermatogenesis and some effects of colchicine. *Am. J. Anat.*, **88** : 163, 1951.
- 86) 酒徳治三郎：男性ホルモンによるはねかえり現象 rebound phenomenon について，京都医会誌，**9** : 133, 1958.
- 87) Sakatoku, J. and Miura, T. : Alkaline phosphatase in genitourinary tract of the experimentally cryptorchid rats. *Acta Scholae Med. Univ. Kioto*, **34** : 195, 1957.
- 88) Saltner, L. : Benzozulfonamide und Spermatogenese. *Müuch. Med. Wschr.*, **208**, 1940.

- 89) Sanyal, S. N. : J. Med. & Internat. Med. Abstr., **22** : 19, 1958.
- 90) Schuermann, H. und Doepfmer, R. : Fertilitätsstörungen beim Manne. Springer-Verlag, Berlin, 1960.
- 91) Selye, H. and Friedman, S. : Endocrinology, **28** : 129, 1941.
- 92) Shaver, S. L. : X-irradiation injury and repair in the germinal epithelium of male rats. Am. J. Anat., **92** : 391, 1953.
- 93) Simpson, M. E. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **51** : 318, 1942.
- 94) Siperstein, D. M. : The effects of acute and chronic inanition upon the development and structure of the testis in the albino rat. Anat. Rec., **20** : 355, 1921.
- 95) Steinberger, E. and Dixon, W. J. : Some observations on the effect of heat on the testicular germinal epithelium. Fertil. & Steril., **10** : 578, 1959.
- 96) Steinberger, E., Nelson, W. O., Bocchella, A. and Dixon, W. J. : A radiometric effect of triethylenmelamine on reproduction in the male rat. Endocrinology, **65** : 40, 1959.
- 97) Suomalainen, H. O. T. : Effects of colchicine on spermatogenesis in certain grasshoppers. Exper. Cell. Res., **7** : 563, 1954.
- 98) 谷 昌彦：辜丸の物理的障碍による辜丸の変化について，泌尿紀要，**7** : 159, 1961.
- 99) Waisbren, B. A. and Crowley, W. : Nitrofurantoin : Clinical and laboratory evaluation. A. M. A. Arch. Int. Med., **95** : 653, 1955.
- 100) Wattenwyl, H. und Joël, C. A. : Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Rattenhoden. Strahlentherapie, **70** : 499, 1941.
- 101) Winter, C. A., Silber, R. H. and Stoerk, H. C. : Production of reversible hyperadrenocortinism in rats by prolonged administration of cortisone. Endocrinology, **47** : 60, 1950.
- 102) 山本 武：実験的辜丸障碍の研究，第1編 諸種薬品並びに放射能の影響について，泌尿紀要，**7** : 53, 1961.
- 103) 山本 武：実験的辜丸障碍の研究，第2編 実験的 P^{32} 体内照射障碍による修復特に辜丸の造精機能に関する病理組織学的研究，泌尿紀要，**7** : 203, 1961.

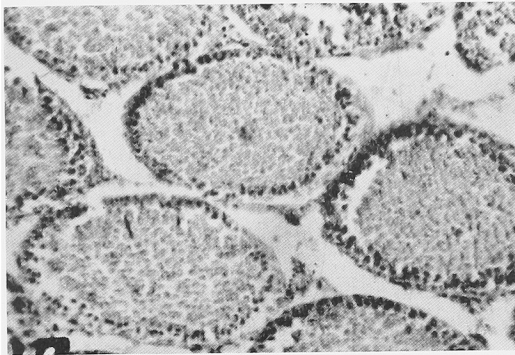
(1966年6月27日受付)



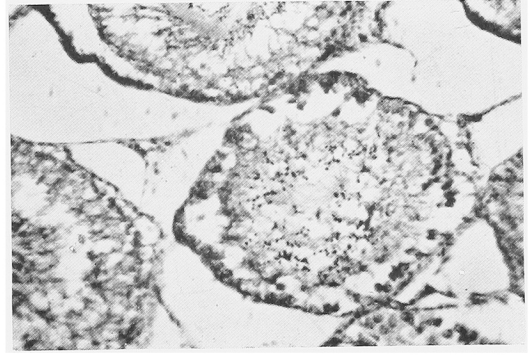
第2図 Nitromin 投与後2日, PAS 染色 (×100)
精細管径が多少狭小となっているが, 管内細胞成分には変動はみられない。



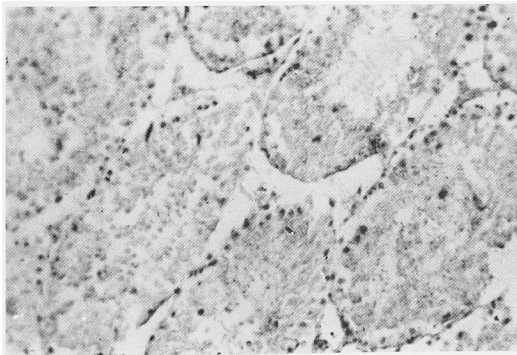
第5図 Endoxan 投与後7日, Pyronin-Methylgreen 染色 (×100)
管腔内には脱落した精細胞がみられるが, 基底膜よりは新たな造精機能の新生が認められる。



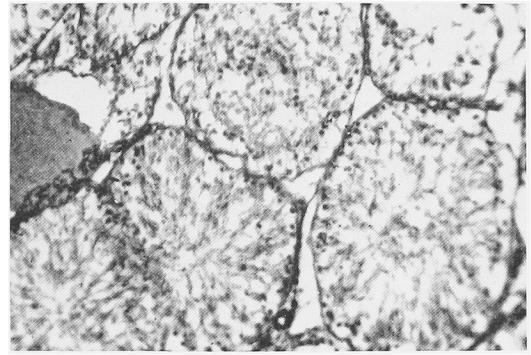
第3図 Nitromin 投与後14日, Pyronin-Methylgreen 染色 (×100)
基底膜に沿って精祖細胞および Sertoli 細胞が一層にならび, その内層の諸細胞は退行性変化を呈している。



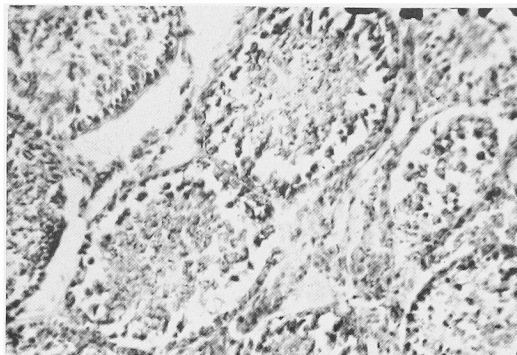
第6図 Tespamin 投与後7日, Pyronin-Methylgreen 染色 (×100)
管腔内の造精機能はやや低下していすが, 管径は正常である。



第4図 Endoxan 投与後2日, PAS 染色 (×100)
造精細胞の管腔内への脱落, 核染色性の低下がみられる。



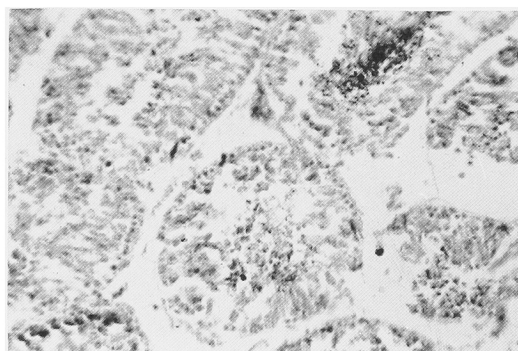
第7図 Mitomycin 投与後4日, PAS 染色 (×100)
造精機能は停止し, 一部の管腔内には剥脱した変性細胞がみられる。



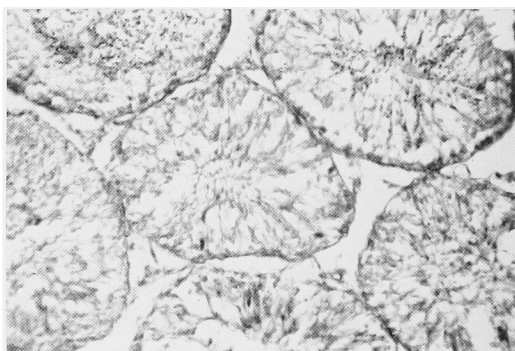
第8図 Mitomycin 投与後7日, Pyronin-Methylgreen 染色(×100)
管腔内に細胞の脱落は著明で、一部の精細管では径が萎縮し巨態細胞の出現もみられる。



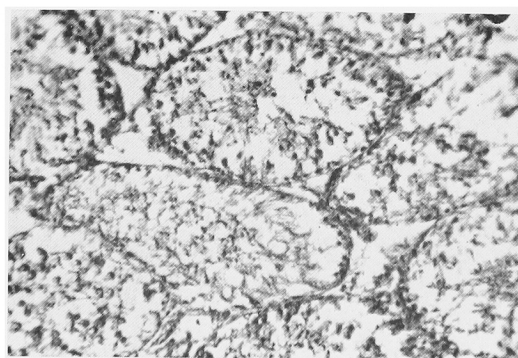
第11図 Toyomycin 投与後14日, Pyronin-Methylgreen 染色(×100)
ほとんど正常に近い所見である。



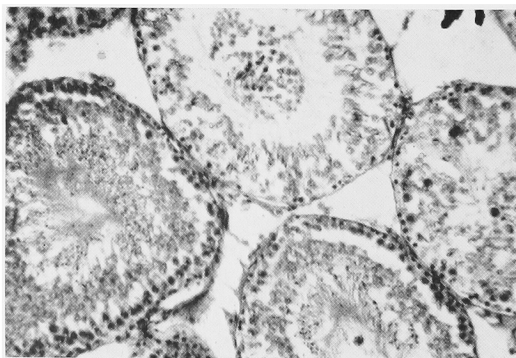
第9図 Merphyrin 投与後28日, Pyronin-Methylgreen 染色(×100)
精細胞の染色性の低下および腔内への脱落をみとめる。



第12図 Azaguanin 投与後7日, Pyronin-Methylgreen 染色(×100)
精細管腔内の細胞数が減少し、その染色性の低下をみとめる。



第10図 Carzinophyllin 投与後4日, Pyronin-Methylgreen 染色(×100)
精細胞の配列がやや乱れ、軽度の造精機能低下を示す



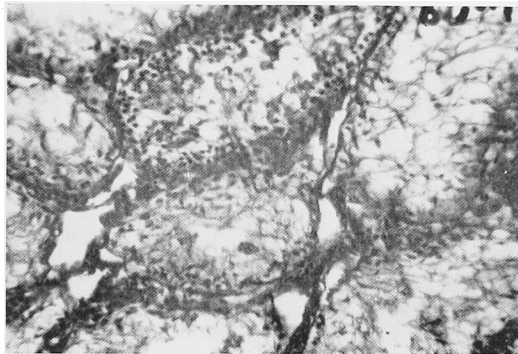
第13図 Azaguanin 投与後14日, PAS 染色(×100)
精細管腔内には剥脱した細胞をみとめ、その中に多核巨態細胞も出現している。



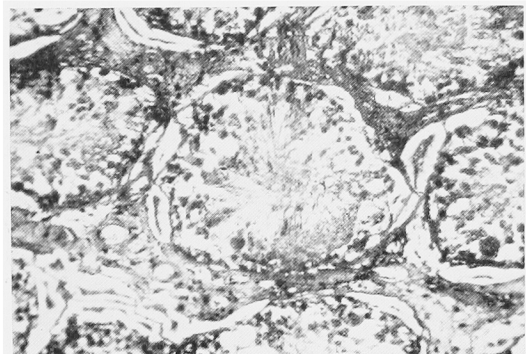
第14図 Azaguanin 投与後28日, PAS 染色 ($\times 100$)
基底膜付近の一層を除いて他はすべて脱落している。



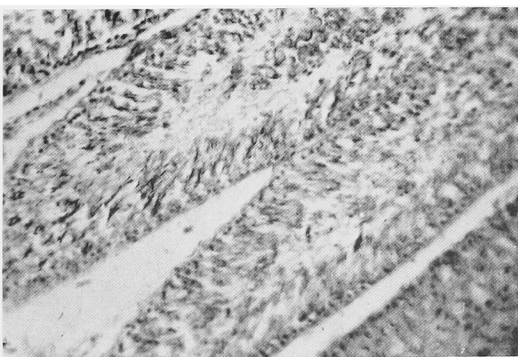
第17図 CdCl_2 投与後 2 日, Alkaline phosphatase 染色 ($\times 100$)
精細管内細胞の変性脱落がはじまるが間質には特別の異常をみとめない。



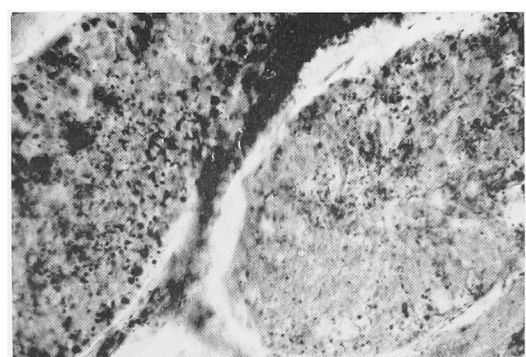
第15図 Urethan 投与後28日, PAS 染色 ($\times 100$)
精細管腔には精細胞が減少し、かつ空胞状を呈し、巨細胞が出現している。



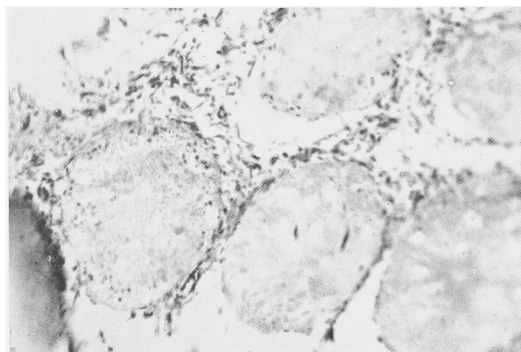
第18図 CdCl_2 投与後 4 日後, Alkaline phosphatase 染色 ($\times 100$)
間質浮腫がみられ、精細管径の縮小が現われる。



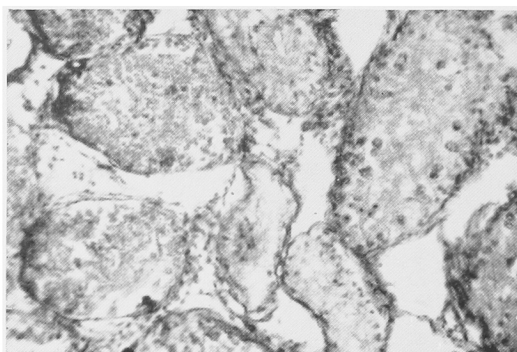
第16図 Colchicin 投与後 4 日, Pyronin-Methylgreen 染色 ($\times 100$)
管腔内には脱落細胞もみられるが、変化は軽度である。



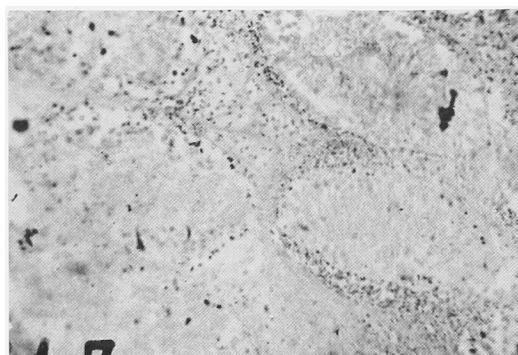
第19図 CdCl_2 投与後 4 日, Sudan III 染色 ($\times 100$)
精細管腔内の壊死巣には大小不同の脂肪顆粒がみられる。



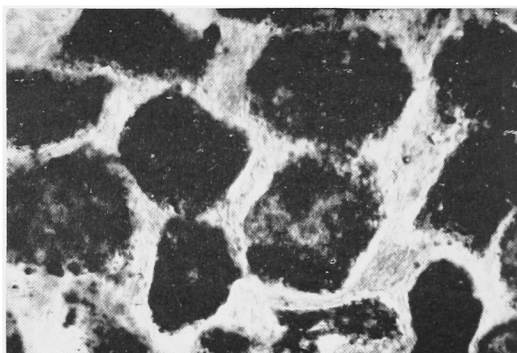
第20図 CdCl_2 投与後4日, Pyronin-Methylgreen 染色 ($\times 100$)
完全に壊死におちいつた精細管と間質の細胞浸潤をみとめる。



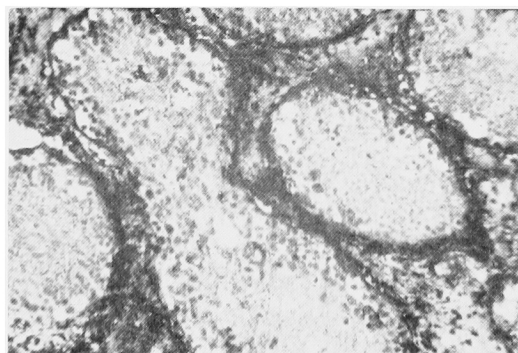
第23図 CdCl_2 投与後14日, Alkaline phosphatase 染色 ($\times 100$)
萎縮した精細管腔内に巨態細胞がみられる。



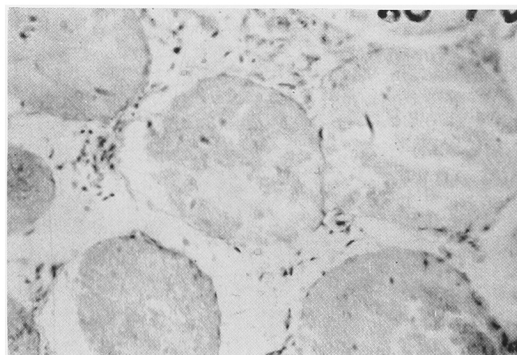
第21図 CdCl_2 投与後7日, Pyronin-Methylgreen 染色 ($\times 100$)
壊死におちいつた精細管は萎小し, 間質には白血球の浸潤が著明である。



第24図 CdCl_2 投与後14日, Sudan III 染色 ($\times 100$)
萎縮した精細管は脂肪顆粒で満されている。



第22図 CdCl_2 投与後7日, Alkaline phosphatase 染色 ($\times 100$)
間質に細胞浸潤が著明で phosphatase 活性が高い。



第25図 CdCl_2 投与後28日, Pyronin-Methylgreen 染色 ($\times 100$)
精細管の凝固壊死による萎縮像をみる。